

学位授与番号	医博甲第1363号
学位授与年月日	平成11年3月25日
氏名	柿原 謙一郎
学位論文題目	口腔扁平上皮癌に対する血管新生阻害剤の抗腫瘍効果に関する実験的研究

論文審査委員	主査教授	山本悦秀
	副査教授	佐々木 琢磨
	教授	山本 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

固形癌が直径2 mm以上に発育するには腫瘍血管の形成が必須とされ、近年、その形成阻害剤が新たな癌治療法の候補の一つとして注目されている。そこで本研究では口腔扁平上皮癌に対する血管新生阻害剤の効果発現の様相を明らかにする目的で実験を行った。実験には細胞株は舌扁平上皮癌由来高転移性細胞株OSC-19、動物はヌードマウス、血管新生阻害剤はフマギリンの合成誘導体TNP-470を各々用い、実験方法はヌードマウスの口底にOSC-19を 2×10^5 個および背部皮下に 1×10^6 個移植、その4日目よりTNP-470・30mg/kgを隔日で9回投与し、21日目に生体墨汁を灌流注入した後に犠牲死させPLP固定を行った。抗腫瘍効果の検索は口底腫瘍では透徹標本による微細血管像および免疫染色標本による腫瘍周囲の血管密度、増殖細胞核抗原（PCNA）陽性細胞指数、頸部リンパ節転移率、また背部腫瘍では前2者と共に腫瘍体積のそれぞれの所見から行った。得られた結果は以下のように要約される。

- 1) 透徹標本における移植腫瘍の微細血管は4日目に生じて樹枝状から網目状に成長し、また同時に免疫染色標本400倍1視野の墨汁粒子数から算定した血管密度は4日目 22.8 ± 4.3 、14日目 38.8 ± 2.1 に増加していた。
- 2) TNP-470投与による移植21日目の口底腫瘍における血管密度は血管網の減少に比例して 38.5 ± 3.8 から 28.0 ± 3.6 に低下し（ $P < 0.05$ ）、同様にPCNA陽性細胞率も $34.8 \pm 6.8\%$ から $19.1 \pm 6.4\%$ に（ $P < 0.01$ ）、さらに頸部リンパ節転移率も91.7%から40.0%に低下し（ $P < 0.025$ ）、いずれも有意差をもって抑制効果が認められた。
- 3) 移植4日目の背部腫瘍体積を1とした場合の21日目の相対的体積比は対照群では 6.2 ± 2.5 であったのに対し、TNP-470投与群では 2.6 ± 2.0 であり（ $P < 0.05$ ）、口底腫瘍と同様、増殖抑制効果が認められた。
- 4) なお同時に行ったin vitroでのTNP-470に対する感受性試験で、新生児皮膚血管内皮細胞はOSC-19に比して有意に高感受性であった。

以上、本研究は口腔扁平上皮癌における腫瘍血管新生ならびにそれに対する血管新生阻害剤の効果発現の様相を実験的に明らかにしたものであり、口腔腫瘍学ならびに抗血管新生療法に寄与する価値ある論文と評価された。